

## **Análisis del ácido protocatéuico (componente químico del maracuyá) como antioxidante de aminoácidos; Usando química cuántica**

**Carolina Biviano Pérez<sup>1</sup>**

[carolina.bp@tepeaca.tecnm.mx](mailto:carolina.bp@tepeaca.tecnm.mx)

<https://orcid.org/0000-0003-3974-6216>

TecNM Campus Tepeaca

México

**Dr. Manuel González Pérez**

[investigacionvinc@uttecama.edu.mx](mailto:investigacionvinc@uttecama.edu.mx);

[manuel.gp@tepeaca.tecnm.mx](mailto:manuel.gp@tepeaca.tecnm.mx)

<https://orcid.org/0000-0001-8700-2866>

TecNM Campus Tepeaca y Universidad

Tecnológica de Tecamachalco

México

**Gilberto Dorantes Bautista**

[gilberto.db@tepeaca.tecnm.mx](mailto:gilberto.db@tepeaca.tecnm.mx)

<https://orcid.org/0000-0001-6251-2093>

TecNM Campus Tepeaca

México

**Mariana Aguirre García**

[mariana.ag@tepeaca.tecnm.mx](mailto:mariana.ag@tepeaca.tecnm.mx)

<https://orcid.org/0009-0007-4389-0364>

TecNM Campus Tepeaca

México

**Fanny Montes Damián**

[fanny.md@tepeaca.tecnm.mx](mailto:fanny.md@tepeaca.tecnm.mx)

<https://orcid.org/0000-0001-8749-3167>

TecNM Campus Tepeaca

México

**Nereida García Manrique**

[LI8797051@tepeaca.tecnm.mx](mailto:LI8797051@tepeaca.tecnm.mx)

<https://orcid.org/0009-0001-4302-5967>

TecNM Campus Tepeaca

México

### **RESUMEN**

El Ácido Protocatequico (APCC) tiene propiedades antioxidantes y protege contra el estrés oxidativo al eliminar los radicales libres. Este ácido es un componente químico del maracuyá. APCC inhibe la función biológica de SerpinB9, exhibe excelentes efectos antitumorales y tiene un gran potencial en el tratamiento del cáncer y la diabetes. En la experimentación con silicio, se utilizó el software Hyperchem. Se eligió el modelo cuántico SE-PM3. A partir de este modelo se utilizó el método Polak Ribiere. El coeficiente de transferencia de electrones (CTE) de los aminoácidos (AA) se calculó a partir de todas las posibles interacciones de los 20 AA humanos. El cálculo se centró en las interacciones de oxidación-reducción de las 400 interacciones contra el APCC. Las interacciones reductoras (antioxidantes) predominan en todos los cálculos. En conclusión, APCC es un excelente antioxidante contra los AAs que componen las proteínas humanas.

**Palabras clave:** maracuyá; ácido protocatequico; antioxidante; aminoácidos

---

<sup>1</sup> Autor Principal

## **Analysis of protocatechuic acid (chemical component of passion fruit) as an amino acid antioxidant; Using quantum chemistry**

### **ABSTRACT**

Protocatechuic Acid (APCC) has antioxidant properties and protects against oxidative stress by eliminating free radicals. This acid is a chemical component of passion fruit. APCC inhibits the biological function of SerpinB9, exhibits excellent antitumor effects, and has great potential in cancer treatment. In silicon experimentation, hyperchem software was used. The SE-PM3 quantum model was chosen. From this model, the Polak Ribiere method was used. The electron transfer coefficient (CTE) of amino acids (AAs) was calculated from all the possible interactions of the 20 human AAs. The calculation was focused on the oxidation-reduction interactions of the 400 interactions against the APCC. Reducing interactions (antioxidants) predominate in all calculations. In conclusion, APCC is an excellent antioxidant against AAs that make up human proteins.

**Keywords:** *maracuyá; ácido protocatequico; antioxidante; aminoácidos*

*Artículo recibido 01 abril 2023*

*Aceptado para publicación: 15 abril 2023*

## INTRODUCCIÓN

### **Maracuyá y otros vegetales antioxidantes y anticancerígenos.**

Marulanda Agudelo, E., & Bernal Correa, W. (2023) investigaron los mercados internacionales que representan para Colombia una gran oportunidad de crecimiento económico y el sector agrícola, representa un gran porcentaje de participación en estos. Ellos tienen en cuenta los múltiples beneficios que se pueden obtener de las Pasifloras (*Passiflora* spp), pues siendo ampliamente conocidas por su aprovechamiento como fuente de alimento, motivo por el cual las mayores exportaciones se centran en la comercialización de la fruta, algunas de las especies pertenecientes a este género han demostrado un alto potencial alternativo a los tratamientos convencionales en pacientes con cáncer, epilepsia y trastornos psicosomáticos ya que sintetizan metabolitos secundarios de interés farmacéutico generando una alta demanda por parte de esta industria a nivel mundial. Singh et al. (2023). Evaluaron a Narirutin que es una flavanona dietética que se encuentra en limones, naranjas, maracuyá, bergamota y pomelo. Además, ellos confluyen en la predicción de ADMET indica que es un inhibidor no tóxico, por lo tanto, no altera el metabolismo. Baseggio et al. (2022) evaluaron el impacto de la administración de extracto de bagazo (PFBE) de maracuyá amarilla (*Passiflora edulis* sp.) en parámetros oxidativos e inflamatorios sistémicos in vivo, considerando la progresión del cáncer de próstata en ratones transgénicos (TRAMP). Ellos concluyeron que sus resultados proporcionaron información sobre los impactos in vivo del consumo oral de PFBE en la defensa antioxidante y la inflamación.

### **Ácido protocatéuico y cáncer.**

El APCC tiene la propiedad antioxidante y protege contra el estrés oxidativo mediante la eliminación de radicales libres. Zhang et al (2021).

Li et al. (2022) demostraron que APCC inhibe la función biológica de SerpinB9, exhibe un excelente efecto antitumoral y tiene un gran potencial en el tratamiento del cáncer. En sus estudios, ellos concluyeron que el APCC podría actuar como un sistema de hidrogel multifuncional con efectos anticancerígenos considerables; además, recomiendan una administración local potencial, con la terapia dirigida y la quimioterapia en una modalidad simple.

Albarakati (2022). Verifica el papel protector del APCC en el edema plantar inducido por carragenina en ratones. Este investigador concluye que sus resultados confirman el efecto protector del APCC contra el edema plantar inducido por carragenina debido a sus características antioxidantes y antiinflamatorias. En casos más específicos, Punvittayagul, Luangsuphabool y Wongpoomchai (2022), experimentaron con ratas con cáncer inducido por dietilnitramina y APCC de salvado de arroz morado con una relación 4mg/kgpeso. Ellos encontraron: 1) atenuación de los focos positivos de GST-P hepática inducidos. 2) Correlación del APCC con una actividad reducida del citocromo P450 reductasa y la inducción de glutatión S-transferasa. 3) Regulación a la baja la expresión de los genes TNF- $\alpha$  e IL-1 $\beta$  en hígado de rata. 4) Supresión de la proliferación celular correlacionada con la regulación a la baja de la expresión de ciclina D1. 5) Inducción de apoptosis, indicada por el aumento de la expresión de los genes P53 y disminución de la expresión del antiapoptótico Bcl-xl. Como conclusión sus hallazgos sugieren que el APCC es un compuesto activo en la acción anticancerígena del salvado de arroz morado.

#### **Ácido protocatéuico y diabetes.**

Semaming et al. (2016) Estudian la eficacia de APCC para restaurar la reactividad vascular de ratas diabéticas, nos dicen que el tratamiento con APCC restauró la presión arterial, la reactividad vascular y la actividad de enzimas antioxidantes en ratas diabéticas y disminuyó significativamente la glucosa en sangre y el estrés oxidativo, y aumentó el óxido nítrico en plasma en ratas diabéticas.

Abdelmageed et al. (2021) Exploran las influencias del APCC en la resistencia a la insulina hepática asociada a la diabetes tipo 2 (T2D) y otras irregularidades metabólicas, hepáticas y vasculares utilizando el modelo de rata de dieta alta en grasas (HFD) + alta fructosa + dosis baja de estreptozotocina (STZ).). Además, EL APCC mejoró el estrés oxidativo aórtico en ratas con diabetes tipo 2, posiblemente mediante la reducción de los niveles séricos de productos finales de glicación avanzada (AGE) y la disminución de la expresión vascular de ARNm de RAGE y NOX4. Colectivamente, APCC puede mejorar la resistencia a la insulina hepática y el estado oxidativo vascular mediante la modulación de las vías IRS1/PI3K/AKT2 y AGE-RAGE-NOX4, respectivamente.

Xiang et al. (2023) Analizaron el impacto del APCC, un ácido fenólico O-difenol de tipo catecol, en la glucosa inducida por una dieta alta en grasas (HFD) y la desregulación de los lípidos. Ellos concluyeron que este estudio proporciona información sobre los potentes efectos farmacológicos del APCC de

fuentes alimenticias para mejorar la resistencia a la insulina en todo el cuerpo inducida por una dieta alta en grasas (HFD) y la diabetes tipo 2.

Ma et al, (2018), Bhattacharjee, et al. (2017). Li et al. (2022) Nos comunican muchos resultados parecidos del APCC, la diabetes y cáncer.

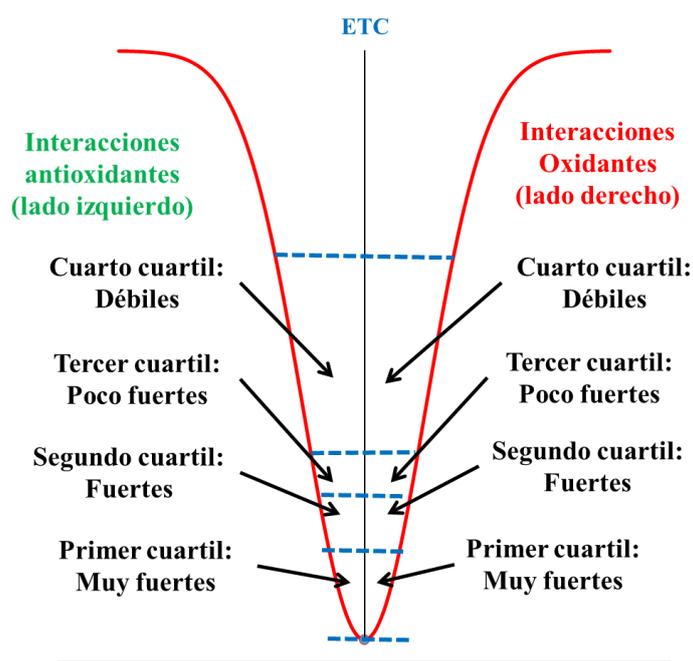
## METODOLOGÍA

Se utilizó la experimentación in silico con el software hyperchem. Se escogió el modelo cuántico SE-PM3. De este modelo se utilizó el método Polak Ribiere.

### Pozo cuántico.

Para la interpretación de resultados se utilizó el pozo cuántico como lo indica la figura 1. Luego se graficaron los diagramas de bigotes para comparar las interacciones de óxido-reducción.

**Figura 1.** Interpretación de resultados de acuerdo con el pozo cuántico de todas las interacciones. Esto se interpreta como afinidad de moléculas.



### CTE

El cálculo de cada coeficiente se realizó de acuerdo con la teoría cuántica, publicada en 2017.

$$B_g = |\text{HOMO-LUMO}| \quad \text{Ecuación 1}$$

$$P_E = |(-d)-(+d)| \quad \text{Ecuación 2}$$

$$CTE = B_g/P_E \quad \text{Ecuación 3}$$

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

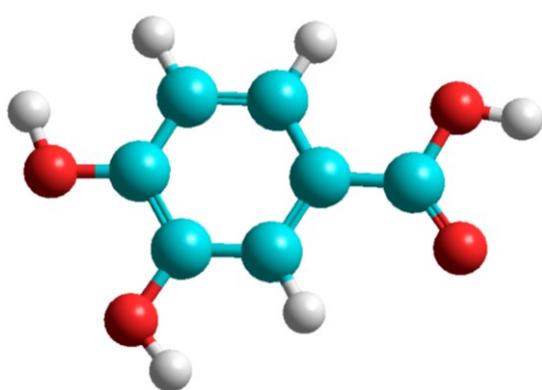
### Caracterización cuántica.

En la figura 2 se presentan los resultados de los cálculos cuánticos realizados en el software hyperchem SE-PM3.

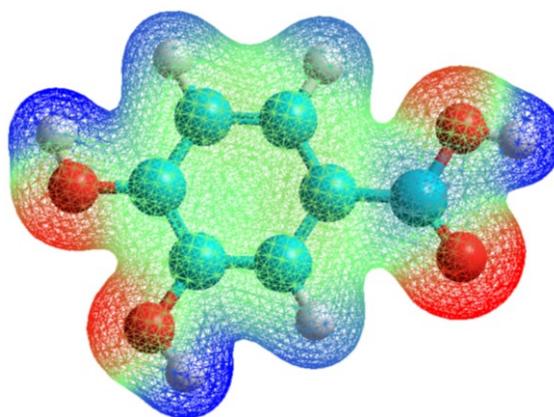
Se puede notar que HOMO y LUMO coinciden en una superposición cuántica. Pero no se juntan debido a la banda prohibida.

### Figura 2.

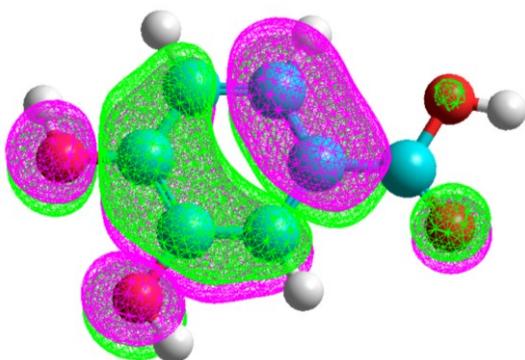
A) Molécula del APCC, B) Mapa del potencial electrostático, C) Mapa tridimensional del HOMO, D) Mapa tridimensional del LUMO.



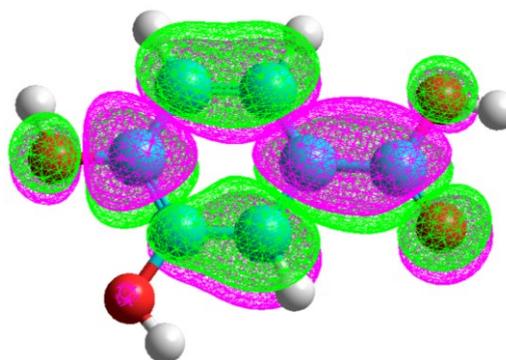
A) Ácido protocatecuico. C=Cian, O=Rojo, H=Blanco



B) APCC. Potencial electrostático. d- =rojo, d+=azul, Neutro=verde



C) APCC. HOMO

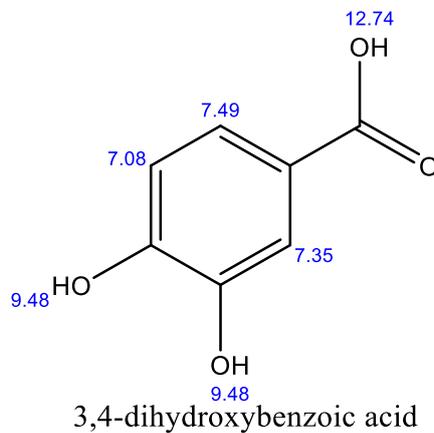


D) APCC. LUMO

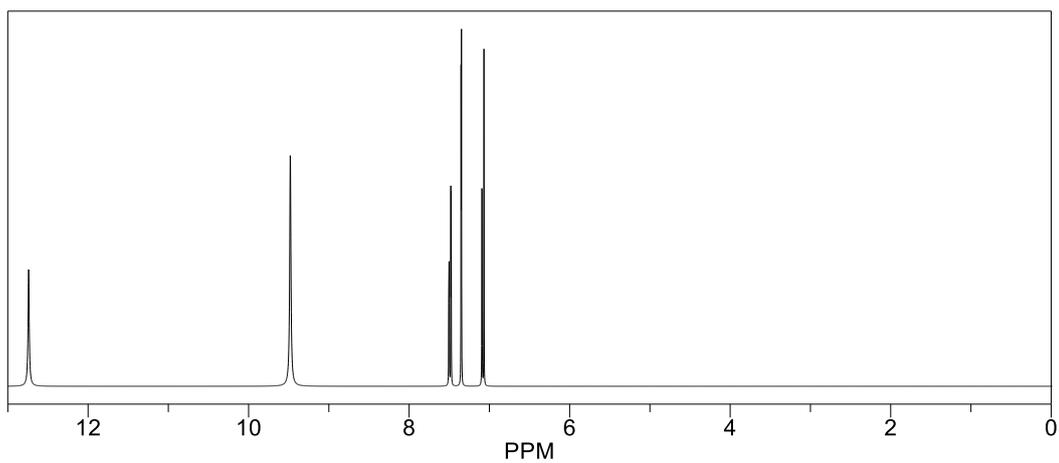
## Resonancia Magnética nuclear $H_1$

**Figura 3.**

A) Molécula de APCC con sus respectivos grupos de hidrógenos. B) Diagrama de multipletes en ppm de cada grupo de hidrógenos.



A) Ácido 3,4-dihidroxi benzoico



B) Diagrama de RMN.

## Cálculos del Coeficiente de transferencia de electrones.

$$BG = |\text{HOMO} - \text{LUMO}|$$

Ecuación 1

$$PE = |(d^-) - (d^+)|$$

Ecuación 2

$$CTE = BG/PE$$

Ecuación 3

Caracterización de sustancias puras. Los 20 AA del cuerpo humano y el APCC.

La tabla 1 nos muestra el cálculo del coeficiente de transferencia de electrones (CTE) para las sustancias puras que van a interactuar. La numeración va de acuerdo con el pozo cuántico. Los primeros números (fondo del pozo) tienen una probabilidad mayor de tener afinidad química más fuerte. En este caso, la Arg tiene una mayor estabilidad debido su CTE menor.

**Tabla 1.**

*Coficiente de transferencia de electrones de los AAs y el APCC.*

No.	Agente Reductor	Agente Oxidante	HOMO eV	LUMO eV	BG eV	d- eV/a°	d+ eV/a°	PE eV/a°	CTE Veces a°
21	Val	Val	-9.914	0.931	10.845	-0.131	0.109	0.240	45.188
20	Ala	Ala	-9.879	0.749	10.628	-0.124	0.132	0.256	41.515
19	Leu	Leu	-9.645	0.922	10.567	-0.126	0.130	0.256	41.279
<b>18</b>	<b>APCC</b>	<b>APCC</b>	<b>-7.805</b>	<b>5.613</b>	<b>13.417</b>	<b>-0.153</b>	<b>0.177</b>	<b>0.330</b>	<b>40.659</b>
17	Phe	Phe	-9.553	0.283	9.836	-0.126	0.127	0.253	38.879
16	Gly	Gly	-9.902	0.902	10.804	-0.137	0.159	0.296	36.500
15	Ser	Ser	-10.156	0.565	10.721	-0.108	0.198	0.306	35.037
14	Cys	Cys	-9.639	-0.236	9.403	-0.129	0.140	0.269	34.956
13	Glu	Glu	-10.374	0.438	10.812	-0.111	0.201	0.312	34.655
12	Ile	Ile	-9.872	0.972	10.844	-0.128	0.188	0.316	34.316
11	Thr	Thr	-9.896	0.832	10.728	-0.123	0.191	0.314	34.167
10	Gln	Gln	-10.023	0.755	10.778	-0.124	0.192	0.316	34.108
9	Asp	Asp	-10.370	0.420	10.790	-0.118	0.204	0.322	33.509
8	Asn	Asn	-9.929	0.644	10.573	-0.125	0.193	0.318	33.249
7	Lys	Lys	-9.521	0.943	10.463	-0.127	0.195	0.322	32.495
6	Pro	Pro	-9.447	0.792	10.238	-0.128	0.191	0.319	32.095
5	Trp	Trp	-8.299	0.133	8.431	-0.112	0.155	0.267	31.577
4	Tyr	Tyr	-9.056	0.293	9.349	-0.123	0.193	0.316	29.584
3	His	His	-9.307	0.503	9.811	-0.169	0.171	0.340	28.855
2	Met	Met	-9.062	0.145	9.207	-0.134	0.192	0.326	28.243
1	Arg	Arg	-9.176	0.558	9.734	-0.165	0.199	0.364	26.742

*Unidades:*

*eV = electronvoltios, a° = radio de Bohr.*

La Val tiene la menor estabilidad de estos 20 aminoácidos y el APCC. Se observa que el APCC ocupa el lugar 18 del pozo cuántico; esto significa que no es muy estable en la competencia con los AAs.

### Interacciones óxido-reducción.

La tabla 2 muestra únicamente las interacciones reductoras (antioxidantes) que se llevan a cabo en las secuenciaciones de AA en las proteínas. La columna 1 exhibe el número de ordenación que le corresponde al pozo cuántico en general.

De las 441 interacciones que forman a las proteínas, las que tienen el menor número son las más probables y las más afines.

Por ejemplo, en un ataque antioxidante del APCC a una enzima (proteína) su primer blanco es la Asp, luego la Met, y así sucesivamente.

**Tabla 2.** *Interacciones Reductoras (antioxidantes) de la sopa cuántica (proteínas).*

#### 441 posibles interacciones de todos los AA del cuerpo humano vs. APCC

No.	Reductor	Oxidante	HOMO	LUMO	BG	E-	E+	EP	ETC
<b>375</b>	<b>APCC</b>	<b>APCC</b>	<b>-7.805</b>	<b>5.613</b>	<b>13.417</b>	<b>-0.153</b>	<b>0.177</b>	<b>0.330</b>	<b>40.659</b>
211	APCC	Val	-7.805	0.931	8.736	-0.153	0.109	0.262	33.343
99	APCC	Leu	-7.805	0.922	8.727	-0.153	0.130	0.283	30.836
72	APCC	Ala	-7.805	0.749	8.554	-0.153	0.132	0.285	30.013
53	APCC	Phe	-7.805	0.283	8.088	-0.153	0.127	0.280	28.885
34	APCC	Gly	-7.805	0.902	8.706	-0.153	0.159	0.312	27.904
15	APCC	Cys	-7.805	-0.236	7.569	-0.153	0.140	0.293	25.833
14	APCC	Trp	-7.805	0.133	7.937	-0.153	0.155	0.308	25.770
13	APCC	Ile	-7.805	0.972	8.776	-0.153	0.188	0.341	25.737
12	APCC	His	-7.805	0.503	8.308	-0.153	0.171	0.324	25.641
11	APCC	Lys	-7.805	0.943	8.747	-0.153	0.195	0.348	25.136
10	APCC	Thr	-7.805	0.832	8.637	-0.153	0.191	0.344	25.106
9	APCC	Pro	-7.805	0.792	8.596	-0.153	0.191	0.344	24.990
8	APCC	Gln	-7.805	0.755	8.559	-0.153	0.192	0.345	24.810
7	APCC	Asn	-7.805	0.644	8.449	-0.153	0.193	0.346	24.418
6	APCC	Ser	-7.805	0.565	8.369	-0.153	0.198	0.351	23.844
5	APCC	Arg	-7.805	0.558	8.362	-0.153	0.199	0.352	23.757
4	APCC	Tyr	-7.805	0.293	8.097	-0.153	0.193	0.346	23.402
3	APCC	Glu	-7.805	0.438	8.243	-0.153	0.201	0.354	23.285
2	APCC	Met	-7.805	0.145	7.950	-0.153	0.192	0.345	23.042
1	APCC	Asp	-7.805	0.420	8.225	-0.153	0.204	0.357	23.038

La tabla 4 muestra las interacciones oxidantes de las 441 posibles interacciones de las proteínas.

Las interacciones no exhibidas en estas dos tablas son interacciones que se forman de AAs que no son perturbados por el APCC incluyendo las interacciones puras.

**Tabla 2.** *Interacciones Oxidantes de la sopa cuántica (proteínas).*

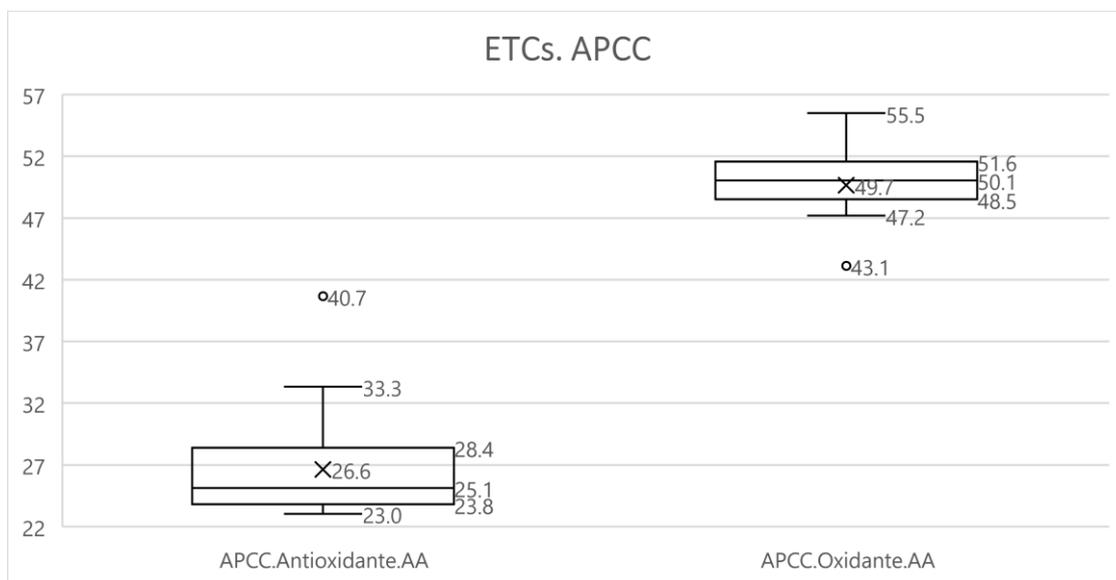
**400 posibles interacciones de todos los AA del cuerpo humano vs. APCC**

No.	Reductor	Oxidante	HOMO	LUMO	BG	E-	E+	EP	ETC
441	Glu	APCC	-10.374	5.613	15.987	-0.111	0.177	0.288	55.511
440	Ser	APCC	-10.156	5.613	15.769	-0.108	0.177	0.285	55.331
439	Asp	APCC	-10.370	5.613	15.983	-0.118	0.177	0.295	54.179
438	Gln	APCC	-10.023	5.613	15.636	-0.124	0.177	0.301	51.947
437	Thr	APCC	-9.896	5.613	15.509	-0.123	0.177	0.300	51.698
436	Ala	APCC	-9.879	5.613	15.492	-0.124	0.177	0.301	51.467
435	Asn	APCC	-9.929	5.613	15.542	-0.125	0.177	0.302	51.464
432	Ile	APCC	-9.872	5.613	15.485	-0.128	0.177	0.305	50.770
431	Val	APCC	-9.914	5.613	15.527	-0.131	0.177	0.308	50.411
430	Leu	APCC	-9.645	5.613	15.258	-0.126	0.177	0.303	50.357
429	Phe	APCC	-9.553	5.613	15.166	-0.126	0.177	0.303	50.053
428	Cys	APCC	-9.639	5.613	15.252	-0.129	0.177	0.306	49.842
426	Lys	APCC	-9.521	5.613	15.134	-0.127	0.177	0.304	49.781
425	Gly	APCC	-9.902	5.613	15.515	-0.137	0.177	0.314	49.412
424	Pro	APCC	-9.447	5.613	15.059	-0.128	0.177	0.305	49.375
423	Tyr	APCC	-9.056	5.613	14.669	-0.123	0.177	0.300	48.896
422	Trp	APCC	-8.299	5.613	13.911	-0.112	0.177	0.289	48.136
421	Met	APCC	-9.062	5.613	14.675	-0.134	0.177	0.311	47.186
399	Arg	APCC	-9.176	5.613	14.789	-0.165	0.177	0.342	43.243
398	His	APCC	-9.307	5.613	14.920	-0.169	0.177	0.346	43.122
<b>375</b>	<b>APCC</b>	<b>APCC</b>	<b>-7.805</b>	<b>5.613</b>	<b>13.417</b>	<b>-0.153</b>	<b>0.177</b>	<b>0.330</b>	<b>40.659</b>

Para mayor claridad, estas dos tablas se graficaron con sendos diagramas de bigotes presentados en la figura 2. El primer diagrama de la parte inferior izquierda corresponde a todas las interacciones del APCC como antioxidantes de los AAs y el segundo diagrama muestra las interacciones oxidantes.

Las interacciones antioxidantes se ubican hacia el fondo del pozo cuántico, mientras que las interacciones oxidantes se presentan como sobrenadantes. Además, no presentan una intersección entre los dos grupos de reacciones. Esto significa que las interacciones antioxidantes son más afines y probables que las oxidantes. Con esto se demuestra que el APCC es un excelente antioxidante para los AAs.

**Figura 2.** Diagrama de bigotes y cajas de los CTEs de las interacciones antioxidantes y oxidantes de los AAs vs. APCC.



## CONCLUSIONES

### Objetivo.

- Analizar el APCC del maracuyá como antioxidante de aminoácidos del cuerpo humano; usando química cuántica. El objetivo se cumplió en su totalidad.

### Tesis (hipótesis comprobada in silico).

El APCC en general es un excelente antioxidante de los AAs del cuerpo humano. Se tomó como referencia al maracuyá.

## Corolarios.

La secuencia de reducción (antioxidación) de los primeros AAs del cuerpo humano son:

6	APCC	<b>Ser</b>	-7.805	0.565	8.369	-0.153	0.198	0.351	<b>23.844</b>
5	APCC	<b>Arg</b>	-7.805	0.558	8.362	-0.153	0.199	0.352	<b>23.757</b>
4	APCC	<b>Tyr</b>	-7.805	0.293	8.097	-0.153	0.193	0.346	<b>23.402</b>
3	APCC	<b>Glu</b>	-7.805	0.438	8.243	-0.153	0.201	0.354	<b>23.285</b>
2	APCC	<b>Met</b>	-7.805	0.145	7.950	-0.153	0.192	0.345	<b>23.042</b>
1	APCC	<b>Asp</b>	-7.805	0.420	8.225	-0.153	0.204	0.357	<b>23.038</b>

Estos son los primeros AAs que recibirán una reducción o antioxidación del APCC contenido en el maracuyá y en otros vegetales.

Es muy difícil que se llegue a dar una oxidación de los AAs del cuerpo humano debida a la interacción con el APCC.

En un futuro se espera demostrar esta investigación en los laboratorios del TecNM campus Tepeaca.

No hay conflicto de intereses entre los autores de esta obra.

## LISTA DE REFERENCIAS

Abdelmageed ME, Shehatou GSG, Suddek GM, Salem HA. Protocatechuic acid improves hepatic insulin resistance and restores vascular oxidative status in type-2 diabetic rats. *Environ Toxicol Pharmacol.* 2021 Apr; 83:103577. doi: 10.1016/j.etap.2020.103577. Epub 2020 Dec 28. PMID: 33383195.

Albarakati AJA. Protocatechuic acid counteracts oxidative stress and inflammation in carrageenan-induced paw edema in mice. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2022 Aug;29(37):56393-56402. doi: 10.1007/s11356-022-19688-9. Epub 2022 Mar 25. PMID: 35332456.

Baseggio AM, Kido LA, Viganó J, Carneiro MJ, Lamas CA, Martínez J, Sawaya ACHF, Cagnon VHA, Maróstica Júnior MR. Systemic antioxidant and anti-inflammatory effects of yellow passion

- fruit bagasse extract during prostate cancer progression. *J Food Biochem.* 2022 Mar;46(3):e13885. doi: 10.1111/jfbc.13885. Epub 2021 Aug 2. PMID: 34338308.
- Bhattacharjee N, Dua TK, Khanra R, Joardar S, Nandy A, Saha A, De Feo V, Dewanjee S. Protocatechuic Acid, a Phenolic from *Sansevieria roxburghiana* Leaves, Suppresses Diabetic Cardiomyopathy via Stimulating Glucose Metabolism, Ameliorating Oxidative Stress, and Inhibiting Inflammation. *Front Pharmacol.* 2017 May 8; 8:251. doi: 10.3389/fphar.2017.00251. PMID: 28533752; PMCID: PMC5420572.
- Li Z, Cao L, Yang C, Liu T, Zhao H, Luo X, Chen Q. Protocatechuic Acid-Based Supramolecular Hydrogel Targets SerpinB9 to Achieve Local Chemotherapy for OSCC. *ACS Appl Mater Interfaces.* 2022 Aug 17;14(32):36379-36394. doi: 10.1021/acsami.2c07534. Epub 2022 Jul 29. PMID: 35904511.
- Ma Y, Chen F, Yang S, Chen B, Shi J. Protocatechuic acid ameliorates high glucose-induced extracellular matrix accumulation in diabetic nephropathy. *Biomed Pharmacother.* 2018 Feb; 98:18-22. doi: 10.1016/j.biopha.2017.12.032. Epub 2017 Dec 11. PMID: 29241070.
- Marulanda Agudelo, E., & Bernal Correa, W. (2023). Colombia y la exportación de Pasifloras en el mercado farmacéutico internacional.
- Semaming Y, Kukongviriyapan U, Kongyingyoes B, Thukhammee W, Pannangpetch P. Protocatechuic Acid Restores Vascular Responses in Rats with Chronic Diabetes Induced by Streptozotocin. *Phytother Res.* 2016 feb;30(2):227-33. doi: 10.1002/ptr.5520. Epub 2015 Nov 17. PMID: 26575211.
- Semaming Y, Sripetchwandee J, Sa-Nguanmoo P, Pintana H, Pannangpetch P, Chattipakorn N, Chattipakorn SC. Protocatechuic acid protects brain mitochondrial function in streptozotocin-induced diabetic rats. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2015 Oct;40(10):1078-81. doi: 10.1139/apnm-2015-0158. Epub 2015 Jun 6. PMID: 26316260.
- Singh, S., Maurya, A. K., Meena, A., Mishra, N., & Luqman, S. (2023). Narirutin. A flavonoid found in citrus fruits modulates cell cycle phases and inhibits the proliferation of hormone-refractory prostate cancer cells by targeting hyaluronidase. *Food and Chemical Toxicology*, 113638.

- Xiang Y, Huang R, Wang Y, Han S, Qin X, Li Z, Wang X, Han Y, Wang T, Xia B, Wu J, Yang G. Protocatechuic Acid Ameliorates High Fat Diet-Induced Obesity and Insulin Resistance in Mice. *Mol Nutr Food Res*. 2023 Feb;67(3): e2200244. doi: 10.1002/mnfr.202200244. Epub 2022 Dec 18. PMID: 36285395.
- Zhang, S., Gai, Z., Gui, T., Chen, J., Chen, Q., & Li, Y. (2021). Antioxidant effects of protocatechuic acid and protocatechuic aldehyde: old wine in a new bottle. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2021.